



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

دانشکده پزشکی

پایان نامه دوره کارشناسی ارشد میکروب شناسی پزشکی

تعیین شیوع عفونت هلیکوباکتر پیلوری در بیماران مبتلا به
اختلالات قسمت های فوقانی مجرای گاسترواینتستینال در
بندر بوشهر

دانشجو: جمال فلاحی

استاد راهنما ۱: دکتر سعید تاج بخش

دانشیار گروه میکروب شناسی و انگل شناسی

استاد راهنما ۲: دکتر عباس بهادر

استادیار گروه میکروب شناسی

استاد مشاور آمار: دکتر نیلوفر معتمد - دانشیار گروه پزشکی اجتماعی

این طرح با تصویب و حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی
درمانی بوشهر اجرا گردیده است

آذر ۱۳۹۱

هلیکوباکتر پیلوری یک باکتری گرم منفی می باشد که عفونت آن با اختلالات معدی - روده ای در ارتباط است. شیوع عفونت هلیکوباکتر پیلوری در کشور های مختلف و حتی در نواحی گوناگون یک کشور می تواند متفاوت باشد. به منظور پایه گذاری یک سیاست صحیح برای پیشگیری و کنترل عفونت این باکتری و اصلاح عوامل خطر اصلاح پذیر، نیاز به انجام مطالعات اپیدمیولوژیک در نواحی مختلف می باشد. هدف از این مطالعه، تعیین شیوع عفونت هلیکوباکتر پیلوری در بیماران مبتلا به اختلالات قسمت های فوقانی مجرای گاسترواینتستینال در بندر بوشهر بود. نمونه بیوپسی معده از ۳۱۰ بیمار مبتلا به اختلالات بخش های فوقانی دستگاه گوارش که برای انجام اندوسکوپی پذیرش شده بودند، گرفته شد. به منظور تشخیص هلیکوباکتر پیلوری در نمونه ها، از روش هیبریدیزاسیون در موضع توسط پروب های فلوئوروسنت (FISH) استفاده شد. هلیکوباکتر پیلوری در ۱۳۵ بیمار تشخیص داده شد. بنابراین، شیوع عفونت این باکتری برابر با ۴۳/۵٪ بدست آمد. میانگین سن در دو گروه دارای عفونت و فاقد عفونت هلیکوباکتر پیلوری تفاوت معنی داری داشت. سن ۴۰ سال و بیشتر، شاغل بودن، گروه خونی O، مصرف سیگار، مصرف آب لوله (آب شیر) و داشتن حیوان خانگی با عفونت هلیکوباکتر پیلوری رابطه معنی دار داشت. مطالعه حاضر حاکی از این است که عفونت هلیکوباکتر پیلوری در بزرگسالان مبتلا به اختلالات قسمت های فوقانی مجرای گاسترواینتستینال شیوع نسبتا بالایی دارد. در ضمن، بعضی از عواملی که عفونت هلیکوباکتر پیلوری با آنها رابطه معنی دار داشت، اصلاح پذیر می باشند و به نظر می رسد که اصلاح آنها می تواند منجر به کاهش شیوع عفونت این میکروارگانیسم در جامعه شود.

کلمات کلیدی: هلیکوباکتر پیلوری، شیوع، FISH

فصل اول

مقدمه

مقدمه

هلیکوباکتر پیلوری یک باکتری گرم منفی مارپیچی شکل می باشد که در لایه مخاطی پوشاننده سطح اپی تلیوم معده و گاهی دوازدهه و مری کلونیزه می شود. عفونت هلیکوباکتر پیلوری نه تنها با بیماری هایی مانند گاستریت، زخم معده و زخم دئودنوم در ارتباط است، بلکه یک ریسک فاکتور مهم جهت گسترش سرطان معده می باشد. به نظر می رسد که انسان مهم ترین و شاید تنها مخزن این باکتری باشد. هلیکوباکتر پیلوری احتمالا به طور مستقیم از انسان به انسان به صورت دهانی - دهانی، مدفوعی - دهانی و حتی از طریق اندسکوپ هایی که به طور مناسب ضد عفونی نشده اند، انتقال می یابد. به طور کلی هلیکو باکتر پیلوری حداقل در ۵۰٪ از جمعیت انسانی کلونیزه می شود اما شیوع آن در کشورهای مختلف، متفاوت است به طوری که در برخی از کشور های توسعه یافته در حدود ۲۰٪، اما در بعضی از کشور های در حال توسعه تا بیش از ۹۰٪ گزارش شده است. شایان ذکر است که میزان شیوع عفونت هلیکوباکتر پیلوری حتی در نواحی گوناگون یک کشور نیز متفاوت می باشد. در مطالعات گوناگون که در مناطق مختلف انجام شده، ارتباط بین میزان شیوع عفونت این باکتری با عوامل خطر متعدد و مختلفی همچون عوامل اجتماعی - اقتصادی و ژنتیکی مورد بررسی قرار گرفته است که نتایج مذکور گاهی تایید کننده یکدیگر بوده، اما گاهی نیز نتایج بدست آمده از آن ها متفاوت می باشد. به منظور پایه گذاری یک سیاست صحیح برای پیشگیری و کنترل عفونت هلیکو باکترپیلوری و اصلاح عوامل خطر اصلاح پذیر، نیاز به انجام مطالعات اپیدمیولوژیک می باشد. لذا این مطالعه به منظور تعیین شیوع عفونت هلیکوباکتر پیلوری در بیماران مبتلا به اختلالات قسمت های فوقانی مجرای گاسترانتستینال در بندر بوشهر طراحی شده است.

روش هیبریدیزاسیون در موضع توسط پروب های فلوئورسنت (FISH) یک تکنیک مولکولی اختصاصی برای تشخیص میکروارگانسیم ها می باشد. ثابت شده است که FISH روشی با حساسیت و ویژگی بسیار بالا برای تشخیص هلیکوباکتر پیلوری می باشد. در این مطالعه از تکنیک FISH استفاده خواهیم نمود.

۱-۱- کلیات

از زمان معرفی هلیکوباکتر پیلوری توسط مارشال و وارن در دو دهه قبل به جامعه پزشکی، این باکتری در تحقیقات و بحث های پایه ی بیوشیمیایی و بالینی مورد توجه بوده است. ارتباط هلیکوباکتر پیلوری با بیماری های انسان، به خصوص بیماری زخم پپتیک، التهاب معده و بدخیمی های معدی غیرقابل انکار است (۱).

هلیکوباکتر پیلوری، یک باکتری گرم منفی و میکروآئروفیل است که می تواند در مناطق مختلفی از معده به خصوص آنتروم کلونیزه شود. این باکتری التهاب مزمن خفیفی در لایه های پوشاننده ی معده ایجاد می کند و به شدت با ایجاد زخم های معده، روده و دئودنوم و همچنین سرطان های معده در ارتباط است. بیش از ۸۰٪ افرادی که این باکتری را در بدن خود دارند، هیچ علامتی نشان نمی دهند. باکتری در ابتدا کمپیلوباکتر پیلوری شناخته می شد. هنگامی که توالی یابی ژن 16S rRNA و دیگر تحقیقات در سال ۱۹۸۹ نشان داد که این باکتری به کمپیلوباکتر تعلق ندارد، این باکتری در جنس دیگری قرار گرفت که آن را هلیکوباکتر نامیدند. هلیکوباکتر از زبان یونانی قدیم منشا گرفته که در آن به معنای مارپیچ یا فنری می باشد. معنای خاص پیلوری را می توان مربوط به دریچه پیلور (مجرای دایره ای متصل کننده ی معده به دئودنوم) دانست که خود به معنای دروازه بان است. بیش از ۵۰٪ از جمعیت دنیا، این باکتری را در لوله گوارش فوقانی خود به همراه دارند. ابتلا به این باکتری در کشورهای توسعه یافته رایج تر است و مرگ و میر ناشی از آن در کشورهای غربی در حال کاهش است (۱).

۱-۱-۱-۱ - میکروبیولوژی

هلیکوباکتر پیلوری، یک باکتری مارپیچی گرم منفی است که حدود ۳ میکرومتر طول و ۰/۵ میکرومتر قطر دارد. این باکتری میکروآئروفیل می باشد، به این معنی که به اکسیژن احتیاج دارد ولی غلظت اکسیژن مورد نیاز آن کمتر از مقداری است که در هوای اتمسفر وجود دارد. این باکتری حاوی آنزیم هیدروژناز است که می تواند با اکسید کردن گاز هیدروژن آزاد شده از باکتری های روده ای، کسب انرژی کند. این باکتری می تواند اکسیداز، کاتالاز و اوره آز را تولید کند. هلیکوباکتر پیلوری قادر است از فرم مارپیچی به فرم کوکوئید (که قادر به حیات می باشد ولی قابل کشت نمی باشد) تبدیل شود که هر دو فرم می توانند فاکتورهایی برای زنده ماندن باکتری در همه گیری های آن باشند. فرم کوکوئیدی می تواند در آزمایشگاه به اپی تلیوم معده بچسبد. هلیکوباکتر پیلوری دارای پنج خانواده مهم از پروتئین های غشای خارجی می باشد. بزرگترین خانواده شامل چسبنده های شناخته شده می باشد. چهار خانواده دیگر شامل پورین ها، انتقال دهنده های آهن، پروتئین های همراه فلاژلوم و چند پروتئین دیگر که عملکرد آنها هنوز شناخته نشده است، می شوند. مثل همه باکتری های گرم منفی تیپیک، غشای خارجی باکتری ها از فسفولیپید ها و لیپو پلی ساکارید تشکیل شده است. آنتی ژن O ناشی از لیپو پلی ساکارید ممکن است آنتی ژن های گروه خونی لوئیس را در اپیتلیوم معده تقلید کند. غشای خارجی همچنین شامل گلیکوزید های کلسترول است که در تعداد کمی از دیگر باکتری ها یافت می شود. هلیکوباکتر دارای چهار تاژک است، تمامی گونه های هلیکوباکتر که در معده و درون کبد فعال هستند، به سبب این تاژک ها بسیار متحرک می باشند (۲).

۱-۱-۱-۲ - ژنوم

هلیکوباکتر پیلوری دارای سوش های بسیار متعددی می باشد که ژنوم سه تا از آنها توالی یابی شده است. ژنوم سوش ۲۶۶۹۵ متشکل از ۱/۷ میلیون جفت باز است که تقریباً ۱۵۵۰ ژن روی آن قرار گرفته است. توالی یابی دو سوش نشان داد که تفاوت ژنتیکی بسیار زیادی برابر با ۶٪ نوکلئوتیدها

وجود دارد (۳). تخمین زده می شود که ۲۹٪ از لوکوس ها در گروه پاتوژن ها قرار می گیرند. هر دو سوش توالی یابی شده، شامل یک جزیره ژنی Cag به اندازه ۴۰ هزار باز می باشند که شامل ۴۰ ژن می شود (این توالی احتمالا مسئول ایجاد بیماری می باشد). این جزیره پاتوژن، معمولا در هلیکوباکتریلوری هایی که از بدن افرادی که مبتلا به این باکتری هستند ولی علائمی نشان نمی دهند، وجود ندارد. ژن Cag A یکی از خطرناکترین پروتئین های هلیکوباکتریلوری را کد می کند. سوش هایی که ژن Cag A را به همراه خود دارند، توانایی ایجاد زخم ها را نیز دارند. ژن Cag A یک پروتئین نسبتا طویل (۱۱۸۶ اسید آمینه) را کد می کند. جزیره ی بیماری زای Cag (PA1) تقریبا ۳۰ ژن دارد که قسمتی از آنها سیستم ترشحی تیپ چهار را کد می کنند. مقادیر کم GC (گوانین- سیتوزین) در Cag در دیگر گونه های هلیکوباکتر نشان می دهد که این ژنها بصورت انتقال افقی از یک باکتری دیگر آمده است (۳).

۳-۱-۱-۱- تاریخچه

هلیکوباکتریلوری اولین بار در سال ۱۹۸۲ در معده ی بیماران مبتلا به التهاب و زخم معده توسط مارشال و دکتر رابین وارن کشف شد. در آن زمان تصور می شد که هیچ باکتری نمی تواند در معده که مقادیر زیادی از اسید را تولید می کند، زندگی کند، اسیدی که قدرت آن برابر اسید باتری ماشین بود. مارشال و وارن کتب مرجع را با استناد به عامل ایجاد کننده ی التهاب و زخم معده دوباره نویسی کردند. این دو دانشمند در سال ۲۰۰۵ جایزه نوبل پزشکی را به دلیل کشف خود، کسب کردند.

دانشمندان آلمانی در سال ۱۸۷۵ باکتری های مارپیچی را در دیواره معده کشف کرده بودند اما نتوانسته بودند آنها را کشت دهند، به همین دلیل نتایج این کشف فراموش شده بود. جولینو بیزوزرو^۱، محقق ایتالیایی در سال ۱۸۹۳ باکتری های مشابهی که در محیط اسیدی معده سگ زندگی می

^۱ Giulio Bizzozero

کردند را معرفی کرده بود. پروفیسور والر جاورسکی از دانشگاه جابیلونیان روی رسوبات به دست آمده از شستشوی معده انسان ها تحقیق می کرد. در بین بعضی باکتری های میله ای ، او انواعی از باکتری های مارپیچی را مشاهده کرد و آنها را ویبریو رگولا^۲ نامید. او اولین کسی بود که پیشنهاد کرد این باکتر ها ممکن است عامل ایجاد بیماری در معده باشند. این موضوع در کتاب بیماری های معده نیز آورده شد اما به این دلیل که به زبان لهستانی نوشته شده بود، آن چنان معروف نشد. مطالعات کوچک بسیاری در ابتدای قرن ۲۰ وجود میله های خمیده ای را در معده بیماران مبتلا به التهاب و زخم معده و سرطان معده را اثبات کردند. با این وجود به خاطر انتشار مقاله ای در این رابطه که در ۱۱۸۰ نمونه بیوپسی معده هیچ باکتری دیده نشده است، علاقه به مطالعه در این رابطه کاهش یافت.

علاقه به درک نقش باکتری ها در بیماری های معده دوباره در دهه ۱۹۷۰ به دلیل مشاهده باکتری در نمونه های مبتلا به زخم معده افزایش یافت. این باکتری در سال ۱۹۷۹ توسط پاتولوژیست استرالیایی ،رابین وارن دوباره دیده شد. او این بار پا را فرا تر گذاشت و به همراه پزشک استرالیایی مارشال در سال ۱۹۸۱ تحقیقات را روی آن آغاز کردند. پس از تلاش های ناموفق آنها برای کشت این باکتری ، آنها بطور ناخواسته ظرف پتری را به مدت ۵ روز رها کردند و در این مدت کشت با موفقیت صورت گرفت. وارن و مارشال در تحقیقات خود بیان کردند که اغلب زخم های معده به علت وجود این باکتری می باشد، هر چند که در آن زمان این عقیده وجود داشت غذاهای پر ادویه و استرس عوامل اصلی ایجاد کننده ی زخم های معده هستند (۲۴،۲۵).

با وجود نگاه مشکوکی که در ابتدا به این قضیه وجود داشت، تحقیقات بعدی در سالهای بعدی نشان داد که ارتباط این باکتری با التهاب معده و به مقدار کمتر با زخم معده ، صحیح میباشد. برای اثبات بیماری زایی هلیکوباکتر پیلوری، مارشال یکی از نمونه های کشت شده را بلعید. او چند روز بعد با حالت تهوع و استفراغ به بیماری مبتلا شد. یک اندوسکوپی ۱۰ روز بعد از خوردن باکتری وجود علائم التهاب معده و این باکتری را تأیید کرد. همه ی این مدارک نشان دادند که هلیکوباکتر پیلوری عامل ایجاد کننده التهاب معده است. مارشال و وارن به تحقیقات خود برای اثبات موثر بودن آنتی

بیوتیک در درمان بسیاری از افراد مبتلا به التهاب معده، ادامه دادند. در سال ۱۹۸۷ یک متخصص گوارش در سیدنی به نام توماس بورودی^۱ اولین روش درمان زخم های دئودنوم را ابداع کرد. در سال ۱۹۹۴ موسسه ملی سلامت (آمریکا) ایده ایی را منتشر کرد که در آن گفته می شد اغلب زخم های راجعه معده و دئودنوم بدلیل هلیکوباکتر پیلوری هستند و در درمان آنها می بایست از آنتی بیوتیک ها استفاده کرد (۴). تحقیقات اخیر نشان می دهند که تنوع ژنتیکی هلیکوباکتر پیلوری با دور شدن از محل به وجود آمدن اولین انسان ها در شرق آفریقا، کاهش می یابد. با توجه به اطلاعات مربوط به تنوع ژنتیکی محققان توانستند این موضوع را شبیه سازی کنند و مشخص شد که این باکتری در ۵۸۰۰۰ سال قبل در شرق آفریقا گسترش یافته است. نتایج تحقیقات آنها نشان می دهد که انسانهای امروزه که به این باکتری آلوده هستند، این آلودگی را از قبل از مهاجرت از شرق آفریقا با خود دارند (۴).

۴-۱-۱-۱- اپیدمیولوژی

دست کم نیمی از مردم دنیا به این باکتری آلوده هستند که آن را تبدیل به گسترده ترین آلودگی در جهان می کند. میزان واقعی ابتلا به این باکتری در کشورهای مختلف متفاوت است. بطوری که در کشورهای کمتر توسعه یافته این میزان بسیار بیشتر از کشورهای توسعه یافته ایی مانند آمریکای شمالی و استرالیا است. در کشورهای نامبرده شده میزان آلودگی برابر با ۲۵٪ است. بطور معمول این آلودگی در دوران کودکی کسب می شود. در کشورهای در حال توسعه، کودکان آمار ابتلای بالاتری نسبت به کودکان کشورهای صنعتی دارند که احتمالاً بدلیل شرایط بد بهداشتی می باشد. در کشورهای توسعه یافته معمولاً نمی توان کودکی با این آلودگی را یافت، ولی درصد افراد آلوده با بالا رفتن سن، بالاتر می رود. برای مثال افراد بالای ۶۰ سال دارای میزان آلودگی برابر با ۵۰٪ هستند که

¹ Thomas Borody

این میزان در افراد ۱۸-۳۰ سال ۱۰٪ است. میزان شیوع در میان سیاه پوستان آمریکایی (دورگه آفریقایی) بالاتر است. با این وجود می توان این میزان شیوع را به شرایط اجتماعی- اقتصادی مرتبط دانست و نه به نژاد. میزان پایین تر آلودگی در کشورهای توسعه یافته بدلیل استاندارد های بالای بهداشتی و مصرف گسترده آنتی بیوتیک ها است. در کنار میزان بالای آلودگی در برخی نقاط دنیا، میزان آلودگی با باکتری هلیکو باکتر پیلوری در کل جهان رو به کاهش است. با این حال مقاومت علیه آنتی بیوتیک ها در این باکتری در حال ظهور است. در حال حاضر در برخی نقاط دنیا، سویه هایی با مقاومت به مترونیدازول و کلاریترومایسین دیده شده اند (۵). هلیکو باکتر پیلوری مسری است، هر چند که روش دقیق انتقال آن هنوز شناخته شده نیست. انتقال فرد به فرد از طریق دهان به دهان یا مدفوعی- دهانی محتمل ترین حالات هستند. در برخی موارد این باکتری در مدفوع، بزاق و پلاک دندانی برخی افراد، جداسازی شده است. انتقال در کشورهای توسعه یافته محدود به خانواده می شود، هر چند که در کشورهای در حال توسعه هنوز هم کل جامعه در معرض آلودگی هستند. هلیکو باکتر پیلوری می تواند همچنین از طریق خوردن قطعات مدفوعی در آب های دور ریز و فاضلاب منتقل شود، پس یک محیط بهداشتی می تواند شانس ابتلا به این بیماری را کاهش دهد (۵).

۵-۱-۱-۱- راه های انتقال و عوامل خطر

اگرچه مطالعات اپیدمیولوژیک فاکتورهای مختلفی را از جمله باکتری، ژنتیک و فاکتورهای محیطی جهت ترسیم عوامل ارتباطی با عفونت هلیکو باکتر پیلوری را شناسایی کرده (۳۸)، اما آگاهی از مخزن و راه های انتقال ضعیف می باشد. بعضی از راه های انتقال از جمله موارد زیر است:

۱- راه معدی- دهانی: شناخته شده ترین مخزن عفونت می باشد که در کشورهای توسعه یافته از طریق خواهر و برادر و سایر بچه ها و والدین کسب می شود (۳۸).

۲- راه انتقال از طریق کادر پزشکی: روشی که در آن لوله اندسکوپ و یا نمونه های در ارتباط با گاستریت موکوزال از یک شخص به دیگری وارد می شود. استریلیزاسیون کافی و دزانتفکتن

اندسکوپ بروز انتقال را کاهش می دهد (۳۸). شخص نمونه گیر نیز که از وسایل حفاظتی استفاده نمی کند در طول کار در معرض قرار می گیرد(۳۸).

۳- راه مدفوعی دهانی: مهم ترین روش انتقال می باشد(۳۸). باکتری از بچه های جوان عفونی با این باکتری ایزوله می گردد. البته ایزوله از طریق مدفوعی متداول نمی باشد که این نشان می دهد دفع از طریق متناوب می باشد. آب های آلوده به مدفوع ممکن است منبع عفونت باشند ، اما جداسازی از آب سخت می باشد.انتقال از طریق غذا و دستان آلوده نیز مورد نظر می باشد(۳۸).

۴- راه دهانی – دهانی : این راه در زنان آفریقایی که غذای جویده خود را به فرزندانشان می دهند دیده شده (۳۸)، جویدن غذا در خانواده های بورکینا فاسو متداول می باشد (۳۸).

۵- راه جنسی : این راه به طور مشخصی ارتباط با عفونت ندارد اما اگر چنین حالتی رخ دهد باید نادر باشد(۳۸).

اکثر گزارش ها در مورد عوامل خطر بر روی شاخص های اجتماعی – اقتصادی تکیه کرده اند (۲۰). در میان بچه های اسرائیلی در مراکز مراقبت ، موقعیت پایین اجتماعی – اقتصادی با عفونت هلیکوباکتر پیلوری در ارتباط می باشد(۴۲). در مطالعاتی که در چین در بچه های مدارس ابتدایی صورت گرفت، عفونت با کمبود تحصیلات رسمی در والدین ارتباط داشت که شبیه همین نوع مطالعه در ایران نیز صورت گرفته است (۴۵،۲۰).در مطالعه دیگری بر روی کارکنان دانشگاه در هندوستان ارتباط بین زندگی در محلات نیمه شهری و عفونت با روش PCR مشخص شد(۴۲،۴۳). در دانشجویان اهل ترکیه ارتباط کمی بین عفونت و تحصیلات والدین و درآمد خانوادگی بود (۴۹). مطالعه دیگری در چین بر روی ۱۴۵۷ نفر ارتباط واضحی بین عفونت و سطح کم سواد و درآمد خانوادگی و نشستن فنجان بعد از استفاده بود(۴۶). بررسی در جمعیت بالغین نشان داد که سائز خانواده بیشتر از پنج نفر در طول دوران کودکی با عفونت مرتبط می باشد(۴۷،۴۸).

۶-۱-۱-۱- بیماری زایی

در ابتدا هلیکوباکتر پیلوری به عنوان یک ارگانیزم خارج سلولی، گرم منفی، تاژکدار و متحرک شناخته می شد. با پیشرفت تکنیک های بیوشیمیایی و اطلاعات تازه درباره نحوه ایجاد بیماری این باکتری و شرایط ایجاد بیماری این اطلاعات با هم تلفیق شدند و مشخص شد که آلودگی هلیکوباکتر پیلوری نیازمند تعامل بین فاکتورهایی از باکتری و میزبان می باشد. محققان پروتئین های باکتریایی را شناسایی کردند که شامل پروتئین هایی هستند که در انتقال این ارگانیزم به سطح مخاط معده شرکت می کنند (مانند فلاژلین که توسط ژن های *fla A* و *fla B* کد می شوند). هنگامی که ارگانیزم در مخاط معده حاضر شد، باکتری با مکانیسمی ناشناخته یک هیپوکلریدی موقت را القا می کند (۶).

آنزیم اوره آز که توسط باکتری ساخته می شود، محیط اطراف ارگانیزم را برای ایجاد کلنی فراهم می کند. سپس اتصال از طریق گلیکولیپید های سطحی سلول و مولکول های چسبنده خاص هلیکوباکتر پیلوری اتفاق می افتد. همچنین به نظر می رسد که پروتئین های دیگری به نام سکروبین ها نیز با مهار رشد ارگانیزم های رقیب از طریق آدنوزین تیپ -P تری فسفاتاز باعث جلوگیری از قلیایی شدن بیش از حد محیط توسط آنزیم اوره آز می شود. هنگامی که هلیکوباکتر پیلوری به سلول های مخاط معده چسبید، با مجموعه ای پیچیده از عوامل که هم به باکتری و هم به میزبان بستگی دارد، بیماری ایجاد می کند. هلیکوباکتر پیلوری مانند تمام باکتری های گرم منفی دیگر در دیواره سلولی خود لیپو پلی ساکاید دارد که یکپارچگی مخاط را مختل می کند. پس از آن هلیکوباکتر پیلوری پروتئین هایی را ترشح می کند که باعث آسیب به سلول های مخاطی می شوند. برای مثال پروتئین *Cag A* که توسط ژنی به همین نام کد می شود، به شدت ایمنونوزن می باشد و در ایجاد علائم چندین سندرم مانند زخم دئودنوم و سرطان غدد معده شرکت می کند (هر چند که این مورد هنوز اثبات نشده است). شواهدی وجود دارد که وجود *Cag A* در ایجاد آدنوکارسینوماهای قسمت

های انتهایی معده دخیل است. به علاوه، پروتئین هایی که از ژن Vac A کد می شوند در اثر برخورد با اپیتلیوم القا می شوند و در آسیب مخاطی دخیل هستند. هنگامی که کلونیزاسیون در مخاط صورت گرفت، پروتئین های ایمونوزن هلیکوباکتر پیلوری واکنشی التهابی را القا می کنند که نوعی التهاب نوتروفیلیک معده است و می تواند باعث ایجاد علائم بالینی عفونت شوند. این مراحل با وجود فاکتورهایی در میزبان مانند اینترلوکین های ۱، ۲، ۴، ۸، ۱۲، اینترفرون گاما، فاکتور نکروتیک تومور، لنفوسیت های T و B و سلول های فاگوسیت، تسهیل می شود. این فاکتورها با آزاد کردن اکسیژن واکنش پذیر و سیتوکین های التهابی باعث تسهیل فاگوسیتوز می شوند. هلیکوباکتر پیلوری می تواند باعث افزایش سرعت آپوپتوز سلول های مخاطی شود (۶).

۷-۱-۱-۱- تأثیرات بر روی فیزیولوژی معده

در کنار ایجاد آسیب موضعی به مخاط معده، هلیکوباکتر پیلوری ترشحات معمول معده را نیز تحت تاثیر قرار می دهد. محل و شدت جراحت به نظر می آید که بسیار با تظاهرات بالینی نهایی مرتبط باشد که احتمالاً به خاطر تاثیر روی فیزیولوژی معده است. مطالعات زیادی نشان می دهد که بسیاری از افرادی که دئودنوم آنها با هلیکوباکتر پیلوری آلوده شده است، سطح گاسترین بالاتری در سرم خود دارند که موجب ترشح بیشتر اسید معده می شود (۷). این بیماران نشانه های ملایم تری از بیماری را نسبت به افرادی که زخم در آنتروم و بخش انتهایی معده آنها وجود دارد، نشان می دهند (۷).

۸-۱-۱-۱- یافته های پاتولوژیک

هر چند که تلاش های بسیاری برای دسته بندی تغییرات هیستوپاتولوژیک به وجود آمده از هلیکوباکتر پیلوری صورت گرفته، هیچ دسته بندی قابل قبولی به وجود نیامده است. سیستم سیدنی و کارگاه التهاب معده هوستون به عنوان نمونه هایی مطرح شده اند. تغییرات اپیتلیالی در عفونت های مزمن هنگامی آتروفی غدد معده و ناهماهنگی سطح معده وجود دارد، شایع است. حتی معمولاً نفوذ

سلول های لنفوسیتی در استروما و ناهماهنگی ترشح موکوس نیز ممکن است بوجود آید. نهایتاً ممکن است نواحی از روده به علت متاپلازی ضخیم شود که می تواند مرکزی برای نئوپلازی باشد(۸).

۹-۱-۱-۱- تظاهرات بالینی

التهاب معده و سرطان معده

هنگامی که فرد توسط هلیکوباکتر پیلوری آلوده شد، اغلب بدون علامت باقی می ماند. برخی از افراد آلوده حتی ممکن است با بازگشت میزان سرمی گزارش شده در محدوده ۵ تا ۱۰٪ دیده شوند که مشخص نیست به خاطر استفاده از آنتی بیوتیک ها برای دیگر بیماری هاست یا اینکه خود به خودی میباشد. با این وجود مراحل تیپیک بیماری افراد آلوده، با التهاب مزمن سطحی معده آغاز می شود و نهایتاً به التهاب آتروفیک معده ختم می شود. به نظر می آید این مرحله، پدیده ای کلیدی در زنجیره سلولی باشد که به کارسینوم معده منجر می شود(۹).

مقایسه داده های کنونی نشان می دهد که افرادی که التهاب شدید چند کانونی آتروفیک معده دارند نسبت به افراد عادی رشدی ۹۰ برابری در کارسینومای معده نشان می دهند. مکانیسم ایجاد تومور به نظر می رسد که از طریق آسیب به DNA باشد که توسط سیتوکین های مختلف و رادیکال های آزادی که ناشی از التهاب مزمن در افراد مستعد ایجاد می شود، القا شده است(۹).

باوجود اینکه هلیکوباکتر پیلوری در ایجاد آدنو کارسینومای آنتروم و تنه معده دخیل است، بوضوح در لنفوم مالت نیز دخیل است. باکتری نفوذ لنفوسیتی در استرمای موکوس را تحریک می کند که این نفوذ لنفوسیتی ممکن است باعث تکثیر این سلولها و در نهایت تغییرات نئوپلازیک شود که لنفوم را به وجود می آورد. همچنین به نظر می آید هلیکوباکتر پیلوری آنزیمی را تولید می کند که باعث تحریک رشد لنفوسیت ها در مراحل اولیه نئوپلازی می شود. قابل ذکر است که در ۷۰ تا ۹۰٪ درصد از بیماران می توان با ریشه کن کردن آلودگی هلیکوباکتر پیلوری مانع پیشرفت لنفوم های درجه پائین

MALT شد. فعالیت های اخیر نشان داده است که آندوسکوپی اولتراسوند در تشخیص درجه لنفوم MALT و پیش بینی بازده درمانی هلیکوباکتر پیلوری که می تواند باعث پسرفت لنفوم شود، بسیار موثر است (۹).

بیماری زخم معده

رابطه بین هلیکوباکتر پیلوری و زخم معده بسیار مورد مطالعه قرار گرفته است و اکنون مورد قبول همگان است که این ارگانیزم عامل اصلی، ولی نه تنها عامل، زخم معده در سراسر جهان است. در بیماران مبتلا به زخم معده که تحت درمان قرار گرفته باشند، بطور چشم گیری می توان کاهش شاخص بازگشت بیماری را در مقایسه با بیمارانی که درمان نشده اند مشاهده کرد. این کاهش در بیمارانی با زخم در ناحیه دئودنوم و معده دیده می شود که سابقه استفاده از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی را نداشته اند (۹).

مکانیسم القای زخم معده توسط هلیکوباکتر پیلوری بطور کامل شناخته نشده است ولی احتمالاً به مجموعه ایی از عوامل مانند مستعد بودن از لحاظ ژنتیکی، فاکتورهای ایجاد مسمومیت ارگانیزم (مانند Vac A و Cag a)، آسیب فیزیکی به موکوس و تغییرات در ترشحات معده و دئودنوم، وابسته است (۹).

سایر اختلالات گوارشی

اختلالات دیگر دستگاه گوارشی شامل مجموعه ایی از علائم مانند علائم شبیه دل پیچه، شبه زخم و شبه رفلاکس می باشد. دلایل محتمل زیادی برای این اختلالات پیشنهاد شده است که شامل فاکتورهای مربوط به سبک زندگی، استرس، حساسیت احشائی، افزایش حساسیت به سروتونین و اختلال در ترشحات معده و نحوه تخلیه آن و عفونت هلیکوباکتر پیلوری می شود. اخیراً مطالعه ای